

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

Auguste-François-Joseph BOURRIER

Né à Versailles, le 21 Mai 1873

Etudes sur la transmission de l'infection tuberculeuse

Président de Thèse : M. le Professeur BEZANÇON

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1931

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(*Diplôme d'Etat*)

PRÉSENTÉE PAR

Auguste-François-Joseph BOURRIER

Né à Versailles, le 21 Mai 1873

Etudes sur la transmission de l'infection tuberculeuse

Président de Thèse : M. le Professeur BEZANÇON

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1931

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	BRANCA.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE...	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
Gaudart d'Allaines.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHEZ	Physiologie.
SEZARY	Dermatologie et syphillographie.
VALLERY - RADOT	
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
REITERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	CHEVASSU ...	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER. . .	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LÉRI	Clinique médicale.	SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	LE LORIER ...	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVÉ-SOLAL . .	Clinique obstétricale.
		METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE ET DE MA MERE

A MON EPOUSE

A MA FILLE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR

FERNAND BEZANÇON

Membre de l'Académie de Médecine ;

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté
de Médecine ;

Commandeur de la Légion d'Honneur.

A qui nous devons une reconnaissance toute spéciale et très profonde pour nous avoir fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Respectueux hommage.

AVANT-PROPOS

Plus que dans n'importe quelle science les conceptions en médecine ont subi des transformations. Ces évolutions successives n'ont pas été sans créer un certain scepticisme. Ceux qui ont eu à se défendre contre une opposition soutenue par d'anciens principes souvent en désaccord avec les méthodes proposées, l'ont fait avec le courage et la ténacité que seul peut faire naître l'amour de la science joint au désir de donner cette science à l'humanité pour qu'elle en fasse œuvre utile et durable. N'oublions pas d'ailleurs que l'art médical a subi ses transformations comme la statuaire et l'architecture, et si nous voyons au cours des siècles l'une et l'autre produire des chefs-d'œuvre immortels, la médecine a également dans son histoire des étapes glorieuses qui ont suscité plus que l'admiration mais la reconnaissance des générations. C'est ainsi que les observations et les recherches des hommes de science qui se sont voués particulièrement à la tuberculose, ont abouti à différentes thérapeutiques qu'il convient de mettre en pratique avec toute

la sagesse qu'exige cette affection aux formes si diverses. Le traitement d'un tuberculeux offre au praticien qui s'y attache un champ aussi vaste que délicat et, bien que nous sachions que plusieurs générations médicales ont brûlé ce qu'elles ont adoré, il nous semble que les découvertes de notre siècle sont enfin arrivées à fortifier un espoir dont dépendent de nos jours tant d'existences menacées.

Presque tout ce qui concerne l'infection tuberculeuse est enveloppé encore de mystère malgré les très importants travaux de Bayle, Laënnec, Koch, Calmette et de tant d'autres. Il pouvait sembler au premier abord que les problèmes étiologiques, — facilement accessibles à nos moyens d'investigations, — seraient résolus avant ceux qui relèvent de la recherche scientifique patiente et plus complexe. Or, il n'en était rien. Au contraire, dès le début, c'est-à-dire dès les travaux de Villemin, la question de la transmission de la tuberculose s'était montrée comme un sujet de recherche de laboratoire. En passant en revue l'évolution des idées il s'avère très nettement que celles-ci variaient avec les doctrines biologiques en faveur. Loin de nous la pensée de critiquer les travaux de Villemin, qui resteront un des monuments les plus glorieux de la méthode expérimentale, mais qu'il nous soit permis de faire remarquer les discordances énormes qui existent entre les conditions expérimentales et cliniques de l'infection tuberculeuse. Nous ne pensons pas que la tuberculose pulmonaire de l'homme ait une autre analogie avec la

tuberculose expérimentale du cobaye que celle de la communauté du germe pathogène. L'assimilation de deux choses aussi profondément différentes a apporté une autre cause d'erreur pour les recherches ultérieures, c'est celle de la simplification extrême de la conception même de la tuberculose. Il ressort d'une façon évidente des expériences de Villemin, confirmées par la découverte de Koch, que la tuberculose est une maladie infectieuse. Faut-il pour cela l'assimiler aux autres maladies infectieuses, infiniment plus simples et plus faciles à connaître. Il ne semble pas, bien au contraire, la tuberculose nous apparaît de plus en plus comme quelque chose de tout à fait spécial, d'extrêmement complexe.

Il est indiscutable que la tuberculose est une maladie infectieuse, due au virus tuberculeux sous quelque forme que celui-ci se manifeste : bacille de Koch, granulations de Much, filaments mycéliens ou ultravirus de Fontès. Sans le germe pas d'infection tuberculeuse. Il est également admis à l'unanimité qu'après le germe le terrain joue un rôle primordial dans le déterminisme de l'affection. Les points discutés sont les suivants :

1° A quel moment et comment le virus pénètre-t-il dans l'organisme qu'il va infecter ?

2° Quelle est l'importance respective du germe et du terrain ?

3° Comment peut-on concevoir le terrain ?

Nous nous proposons d'examiner chacun de ces points à la lumière des derniers travaux concernant

l'infection tuberculeuse. Nous nous permettrons au cours de ce travail de toucher aux problèmes délicats de la contagion et de l'hérédité de la tuberculose, problèmes qui nous paraissent avoir un puissant intérêt à en juger par la passion avec laquelle les auteurs les discutent.

Au cours de l'exposé nous envisagerons successivement la conception actuelle du virus tuberculeux (Chapitre I), les diverses conceptions du terrain tuberculisable et tuberculeux, et la question de l'immunité antituberculeuse (Chapitre II). Nous tenterons ensuite, en nous aidant des notions exposées dans les deux premiers chapitres, d'esquisser l'importance de chacune des modalités de transmission de l'infection tuberculeuse en rapport avec les formes anatomo-cliniques de la tuberculose humaine (Chapitre III).

Nous n'avons nullement la prétention, dans ce modeste travail, d'apporter des faits nouveaux. Mais, nous avons cru faire œuvre utile en essayant d'interpréter certaines notions acquises et incontestables qui n'ont pas encore trouvé leur place dans l'ensemble des données formant la base de notre conception sur l'infection tuberculeuse. Il ne nous a pas semblé sans intérêt non plus de montrer la conciliation possible entre deux doctrines opposées possédant chacune pour elles des arguments d'égale valeur. Si seulement nous avons pu réaliser cet accord, le but de notre travail sera atteint.

CHAPITRE PREMIER

Conception actuelle du virus tuberculeux

Jusqu'à l'ère pastorienne la phtisie a été envisagée comme une diathèse ou une « maladie seconde », dont la source est uniquement dans l'organisme affaibli lui-même. Cependant, dès le XVIII^e siècle, dans les pays du sud de l'Europe, la phtisie était considérée comme une maladie contagieuse dont la déclaration était obligatoire. Nous reviendrons plus loin sur l'évolution des idées concernant la contagiosité de la tuberculose. Quant à l'existence d'un virus, elle n'a été démontrée d'une façon véritablement scientifique qu'en 1865 par les mémorables expériences de Villemin. On sait le peu de succès qu'ont eu ses travaux cependant extrêmement démonstratifs. A la suite du rapport de Colin chargé de contrôler les expériences de Villemin, l'Académie de Médecine s'est prononcée contre la transmissibilité de la tuberculose. Malgré le désaveu officiel, Villemin a trouvé des partisans. Guéneau de Mussy, Hardy, Chauveau admettent la possibilité de

l'inoculation de la matière tuberculeuse. Il a fallu néanmoins la découverte du bacille tuberculeux par Koch en 1882 pour que la doctrine de la nature infectieuse de la phtisie puisse triompher. Il était naturel qu'une découverte de cette importance devienne désormais la base de toute la conception de la tuberculose. Nous ne croyons pas qu'il y ait lieu de crier au dogmatisme, à la négation de tout progrès parce que jusqu'à ces derniers temps nous nous sommes laissés conduire par cette notion directrice. Il est évident que le bacille de Koch, espèce botanique fixe, est une notion qui a vécu, mais nous ne pouvons nier que cette notion, si inexacte qu'elle fût, était féconde en applications utiles.

Nous n'insisterons pas sur les caractères classiques du bacille de Koch basés sur la fixité absolue de l'espèce. C'est un germe acido- et alcool-résistant, à parasitisme obligatoire, ne pouvant se développer qu'à 37 à 40 degrés dans des milieux riches en substances ternaires et quaternaires et produisant de la tuberculine. Ces caractères suffisaient à lui assigner une place tout à fait particulière parmi les microbes pathogènes. Le diagnostic bactériologique et l'expérimentation portaient de cette notion considérée comme fondamentale.

Bien que cette conception classique du virus tuberculeux ait été admise universellement, on voit certaines recherches s'esquisser dès 1895, tendant à détruire cette belle ordonnance des idées. En 1895, Straus constate dans les cultures l'existence de

bacilles de Koch typiques, en même temps que celle de corpuscules à la fois acidorésistants et prenant le Gram. L'année d'après Ferran, de Barcelone, prétend que le bacille typique acido-résistant n'est qu'une forme évolutive du germe tuberculeux; celui-ci peut exister dans la nature à l'état de saprophyte sous une forme tout à fait banale. Antérieurement déjà Nocard, Roux et Metchnikoff ont constaté le polymorphisme des cultures, mais sans y attribuer une grande importance. En 1905, au Congrès International de la Tuberculose, Bezançon et Philibert reprennent la question des microbes acido-résistants, et sans le vouloir, portent déjà une atteinte à la théorie de la fixité du bacille. Ils distinguent des bacilles héréditairement et accidentellement acido-résistants. Entre les deux la distinction est extrêmement difficile, et il est probable qu'il y a une parenté entre les diverses formes de germes acido-résistants. Notamment ceux qui se trouvent dans les matières fécales pourraient être des formes de régression du bacille de Koch. Dans la même année, S. Arloing et Courmont montrent qu'on peut obtenir une culture homogène de bacilles de Koch par agitation au lieu du développement habituel sous forme de voile. En 1908 Much trouve dans les cultures des granulations non acido-résistantes prenant le Gram et auxquelles cet auteur attribue le pouvoir de régénérer sous l'influence de certaines conditions des bacilles acido-résistants typiques. En 1910 Fontès, de l'Institut Osvaldo-Cruz, de Rio-de-Janeiro, publie des recherches extrêmement intéressantes con-

cernant le pouvoir pathogène des cultures de bacilles filtrées sur bougie Berkefeld. Le résultat des expériences de Fontès a été contesté par presque tous les auteurs qui en ont entrepris le contrôle. Telle est la force des idées préconçues même à une époque où les idées de Claude Bernard font partie de la doctrine officielle. Ainsi jusqu'en 1922 la théorie de la fixité du bacille du Koch est unanimement admise. Les formes atypiques du germe tuberculeux occupent bien encore quelques chercheurs (Bezançon et Philibert, Vaudremer, etc.), mais ce n'est qu'à la suite des vérifications des travaux de Fontès et de leur réhabilitation que la doctrine du polymorphisme triomphe complètement. Cette vérification a été faite en 1922 par Vaudremer; après lui, de très nombreux auteurs ont constaté la filtrabilité des cultures de bacilles de Koch, des produits tuberculeux provenant de n'importe quel animal et la possibilité de régénération des formes bacillaires au moyen de passage par l'animal. Seule, la culture de l'ultravirus n'a pu être réalisée sauf par Vaudremer dans ses premières recherches. A l'heure actuelle, l'existence de l'ultravirus n'est mise en doute que par un très petit nombre d'auteurs qui prétendent la possibilité de passage de fragments de bacilles à travers les bougies, ces fragments suffisant à régénérer le bacille (Lange et Clauberg).

Nous avons suivi dans ses grandes étapes cette série de recherches qui fut d'abord peu connue, puis arriva à force de patience et par la valeur de ses arguments à être admise dans le courant principal

des idées. Si la conception d'un bacille de Koch à caractères fixes a pu susciter d'innombrables travaux de grande valeur, nous croyons que la doctrine du polymorphisme, se rapprochant plus encore de la vérité, permettra d'effectuer un progrès considérable en phthisiologie. Depuis huit ans on s'occupe sérieusement de la question et, déjà, presque tous les grands problèmes ont dû être révisés à la lumière des données nouvelles. Nous allons envisager successivement les formes acido-résistantes, les formes visibles, mais non acido-résistantes, et, enfin, les formes filitrables du virus tuberculeux.

A) *Les formes acido-résistantes du virus tuberculeux.*

Le bacille de Koch, sous sa forme classique, semble être une des espèces microbiennes les plus perfectionnées pour le parasitisme en milieu animal. On peut dire que la durée et le succès d'une infection dépend du quotient suivant :

immunité du microbe contre l'anticorps

immunité de l'organisme contre le microbe.

Or, tout porte à croire que le bacille de Koch est plus immunisé contre nous que nous ne le sommes contre lui. Cette immunité est le résultat d'une longue adaptation de l'espèce. L'adaptation à la vie parasitaire s'accompagne fréquemment d'une inaptitude à vivre dans tout autre milieu que celui de l'hôte parasité. phénomène qui a été très bien reconnu chez les vers

intestinaux. Il semble encore actuellement que, sous sa forme acido-résistante, le virus tuberculeux est un parasite obligatoire ne pouvant végéter que dans des milieux riches en substances organiques se rapprochant par leur composition de celles de l'organisme animal. On tend à considérer que l'acido-résistance, le parasitisme obligatoire, la production de tuberculine et une partie tout au moins des propriétés pathogènes, sont indissolublement unis et sont peut-être dus aux mêmes modifications chimiques du protoplasma microbien. La composition chimique du microbe et de ses produits de sécrétion solubles a donné lieu à une série de travaux ininterrompus depuis Koch jusqu'à nos jours. Immédiatement après la découverte de la tuberculine on a vu que, d'une part, elle ne représentait pas toutes les toxines du bacille et que, d'autre part, elle ne constituait qu'un produit brut renfermant, en dehors de certaines toxines, une proportion importante d'impuretés. Nous n'insistons pas sur les divers essais de purification de la tuberculine de Koch et sur les innombrables produits qui en dérivent par ce moyen. Il nous semble que les découvertes importantes doivent sortir d'une autre série de travaux commencés en 1908 par Auclair et Paris. Ces auteurs, en partant de cultures de bacilles (renfermant donc, comme on le verra, non seulement les bacilles acido-résistants mais de nombreuses autres formes aussi), isolent deux endotoxines de nature lipoidique : l'une, soluble dans le chloroforme, la chloroformo-bacilline, l'autre soluble dans l'éther, l'éthéro-bacilline. Ces

deux poisons se distinguent également par leur action pathogène, l'un déterminant de la sclérose, l'autre la caséification. L'œuvre d'Auclair et Paris a été développée par de nombreux auteurs, comme Aronson, Fontès, Armand-Delille, etc., et nous pouvons résumer l'état actuel de nos connaissances sur les toxines du germe tuberculeux de la façon suivante :

I. — Toxines liposolubles.

- | | | |
|---------------------------------|---|--------------------|
| a) solubles dans l'alcool | { | acides gras ; |
| | | alcaloïdes ; |
| | | lécithines. |
| b) solubles dans l'éther | { | graisses neutres ; |
| | | lécithines. |
| c) solubles dans le chloroforme | { | cholestérols ; |
| | | cirés. |

II. — Toxine protéique la bacillo-caséine.

III. — Toxine volatile.

On attribue à chacun de ces poisons des effets pathogènes distincts. Les toxines solubles dans l'alcool et dans l'éther sont caséifiantes; celles qui sont dissoutes par le chloroforme sont sclérosantes; la bacillo-caséine est le facteur de la cachexie, le poison volatil enfin détermine des troubles généraux intenses et passagers. La diversité de ces toxines pose un problème important maintenant que nous savons qu'une culture de bacilles de Koch renferme bien d'autres

éléments que ce bacille lui-même sous sa forme classique. Est-ce le bacille de Koch qui sécrète et renferme tous ces poisons, ou bien certains d'entre eux appartiennent-ils aux autres formes du virus tuberculeux ? Nous reviendrons sur les hypothèses que l'on peut formuler à ce sujet quand nous envisagerons l'effet pathogène de chacune des formes atypiques.

A côté des toxines que nous venons de résumer brièvement il en existe qui semblent appartenir en propre au bacille acido-résistant. Goris, à l'Institut Pasteur de Paris, a analysé l'enveloppe ciro-adipeuse du bacille que les auteurs considèrent comme le substratum de l'acido-résistance. Nous résumerons les points importants de son travail. Dans cette enveloppe il a constaté l'existence de deux substances cireuses ; l'une est du lauréate de mykol, l'autre est elle-même un mélange de deux alcools polyatomiques et des acide palmitique et stéarique. Il y a trouvé, en outre, un éther particulier, l'hyalinol, des stérols et des amino-acides. Il s'agit évidemment là de recherches encore en cours dont les résultats ne peuvent être considérés comme définitifs, mais ne pourrait-on pas hasarder une hypothèse ? Ces nouvelles substances qu'acquiert le virus en prenant sa forme acido-résistante lui permettent peut-être la formation de tubercules, apanage de cette variété du virus. Les résultats expérimentaux apporteraient volontiers un argument en faveur de cette manière de voir. Il y a un fait certain, c'est que l'enveloppe acido-résistante est un facteur de protection, et le bacille qui en est pourvu se

trouve dans des conditions d'adaptation meilleures que les autres formes du virus. La forme acido-résistante ne peut se développer que dans des milieux riches en substances ternaires et quaternaires nécessaires sans doute à la formation de l'enveloppe. Bezançon et Philibert ont montré en 1926, par la méthode des coupes histologiques des voiles de cultures, que les bacilles typiques ne s'y trouvent qu'au contact du bouillon. Jamais on ne trouve de germes acido-résistants dans les parties périphériques du voile, ni dans les zones de développement récent.

Même au temps où l'acido-résistance était une condition absolument indispensable pour le diagnostic de virus tuberculeux, on admettait le polymorphisme de ces formes acido-résistantes. S. Arloing et Courmont ont montré que la croissance en voiles des cultures n'était pas forcée. Par agitation, ils obtenaient des cultures dites homogènes où les bacilles se multipliaient isolément. Les auteurs appellent cela la forme « émulsionnable » du bacille de Koch. En 1920, R. Cerbelaud, dans une thèse de pharmacie de Paris, fait une étude pour ainsi dire botanique sur les variations morphologiques du bacille acido-résistant. En étudiant des cultures cet auteur constate la possibilité de 18 formes de bacille de Koch, dont les plus fréquentes sont les suivantes : aspect granuleux, coccobacillaire, streptobacillaire, filiforme, en Y ou en V. Toutes ces formes répondent en dehors de leur morphologie aux conditions classiques formulées déjà par Koch. L'existence des atypies mor-

phologiques a une grosse importance pour le diagnostic bactériologique, mais son rôle est limité en ce qui nous intéresse ici. Aussi passerons nous aux formes non acido-résistantes, mais visibles du germe tuberculeux.

B) *Le virus tuberculeux non acido-résistant
mais visible.*

La mise en évidence des formes atypiques du germe de la tuberculose se fait le plus simplement par l'acclimatation du virus aux milieux pauvres. Vaudremer, dès 1921, a cultivé le bacille dans du liquide de Raulin qui a servi pour la culture de l'*Aspergillus fumigatus*. Après un séjour de 4 à 11 jours on constata l'apparition de bactéries granulaires non acido-résistantes, se colorant par le bleu de méthylène et prenant le Gram. Réensemencée sur gélose ordinaire cette souche s'est cultivée en conservant ses caractères atypiques. L'acido-résistance ne réapparaît que sur la pomme de terre au sérum de cheval ou sur du sérum de bœuf glycéliné et seulement au bout de neuf mois. Mais il n'est pas nécessaire pour constater l'existence de ces germes de les isoler complètement. Ainsi Bezançon et Philibert, en ayant recours à la méthode des coupes histologiques, montrent la présence dans toute culture de bacille de Koch de formations d'aspect anormal. Ferran, dès 1905, a réussi, en ensemençant de la matière tuberculeuse sur des milieux ordinaires, à

isoler de multiples formes saprophytiques du germe tuberculeux. On comprend ainsi que ses constatations aient été combattues à une époque où on a considéré toutes les formes non acido-résistantes comme des impuretés. Nous nous tiendrons ici uniquement à une distinction morphologique et tinctoriale sans tenir compte de l'action pathogène de ces microbes.

Ce qu'on trouve tout d'abord ce sont des *formes intermédiaires* entre le bacille de Koch et le microbe banal. Vaudremer trouve sur la surface de la culture sur milieu banal des bâtonnets faiblement acido-résistants, ne produisant pas de la tuberculine. Reenstierna surprend la formation de corpuscules non acido-résistants par la désagrégation des bacilles de Koch granuleux.

La forme la plus banale du virus tuberculeux non acido-résistant est constitué par les *corpuscules chromophiles* de Bezançon et Philibert, qu'on identifie aux granulations de Much. Ces formations se présentent sous forme de cocci diversement groupés, de dimensions variables se colorant par le bleu de méthylène et par la méthode de Gram. Nous reviendrons sur leur action pathogène, mais nous signalons dès maintenant, en insistant, que, contrairement au bacille de Koch, ces corpuscules sont très répandus dans la nature. Ce ne sont plus des parasites obligatoires, mais des saprophytes que l'on retrouve dans les matières fécales, dans le sol et sur divers objets usuels. Ce fait a une importance considérable au point de vue de la contagion de la tuberculose.

Moins étudiées sont les formations microbiennes qui constituent ce qu'on appelle classiquement la *charpente des voiles de culture*. Bezançon et Philibert l'appellent la substance cyanophile à cause de sa colorabilité au bleu de méthylène. Cette substance forme un réseau intriqué très dense qui semble servir de support aux formes libres du virus. Nous avons vu que S. Arloing et Courmont ont réussi des cultures sans charpente. Vaudremer et Hauduroy ont vu cette substance ramifiée développer des fructifications latérales qu'ils ont tendance à interpréter comme devant donner naissance aux formes libres. Cette substance cyanophile est donc loin de représenter pour les auteurs modernes un support inerte, mais, au contraire, un élément primordial pour la multiplication du microbe. Reenstienna a vu des formes ressemblant de près à un oïdium de champignon ou à une levure.

Tels sont les principaux aspects morphologiques du virus tuberculeux non acido-résistant. Il ne semble pas qu'il s'agisse de formes nettement distinctes, évoluant séparément chacune pour son propre compte. Bien au contraire, tous les intermédiaires sont possibles prouvant qu'il s'agit de véritables métamorphoses microbiennes. Les caractères du microbe se modifient selon les conditions du milieu. On ne sait pas au juste à quoi correspondent ces formes atypiques; s'agit-il de spores, comme Koch en supposait déjà l'existence, ou bien de simples formes de résistance comme le considèrent

Bezançon et Philibert ? Nous ne pouvons le dire. Au point de vue purement botanique, ce polymorphisme permet de ranger le germe tuberculeux parmi les actinomycètes où il constituerait le genre *Mycobacterium*.

c) *L'ultravirus tuberculeux*.

Nous ne reviendrons pas sur l'histoire de l'ultravirus dont l'existence ne doit plus nous étonner, connaissant les multiples formes sous lesquelles se présente le germe de la tuberculose. Vaudremer pense qu'il y a des intermédiaires entre les granulations de Much et le virus filtrant. C'est là une question de dimensions, et ces granulations peuvent précisément se présenter sous une taille variable. L'existence de l'ultravirus ne peut plus être mise en doute après les travaux de Fontès, de Vaudremer, de Bezançon, Philibert et Hauduroy, de Calmette et Valtis, de Durand, etc... C'est une des questions de phtisiologie, très étudiée actuellement, grosse de conséquences cliniques, thérapeutiques et étiologiques. En effet, si au point de vue de la bactériologie pure, l'existence des formes filtrantes ne fait que confirmer la doctrine du polymorphisme, au point de vue de la pathologie humaine, elle est devenue le point de départ d'une véritable revision de la question de l'hérédité tuberculeuse. Nous aurons l'occasion d'y revenir en discutant ce problème.

En face de ces multiples aspects du virus tuber-

culeux, un certain nombre d'auteurs, notamment Ferran, Vaudremer, Bezançon et Philibert parlent d'un véritable *cycle du bacille dans l'organisme*. Pour les auteurs français, le bacille acido-résistant est le terme ultime du cycle. C'est la forme la plus adaptée à la vie parasitaire, résistant aux moyens de défense de l'organisme. La substance cyanophile représente la forme végétative qui donne naissance selon les conditions du milieu aux formes saprophytiques non acido-résistantes ou au parasite obligatoire qu'est le bacille de Koch. L'auteur espagnol se hasarde beaucoup plus loin. Il construit une théorie basée sur l'hérédité mendelienne, selon laquelle le bacille de Koch ou bacille γ représente le phénotype dérivé des génotypes α et β . D'autre part, dans certaines conditions, le bacille β pourrait donner naissance aux formes de régression δ et ϵ . Nous pensons que l'état actuel de nos connaissances est insuffisamment avancé pour que nous puissions édifier des théories concernant le vrai processus de développement et de métamorphose du virus dans l'organisme.

CHAPITRE II

Le terrain tuberculeux et la question de l'immunité dans la tuberculose

Avant l'ère pastorienne, la tuberculose était considérée comme une affection qui survient sur un organisme débilité. « La phtisie est la maladie qui finit » disait Pidoux, elle est « le produit et le témoignage d'une déchéance dans l'organisme » affirmait Peter. Cette opinion contenait au moins une grande partie de vérité, c'est-à-dire le rôle incontestable du terrain dans le déterminisme de la tuberculose humaine. Tous les auteurs sont absolument d'accord sur ce fait que le virus n'est pas tout. Tous le monde emploie le mot terrain, mais en lui donnant un sens différent. Il existe au moins deux interprétations possibles de ce terrain, interprétations non pas opposées, mais qui, au contraire, sont destinées à se compléter. Nous passerons en revue successivement ces deux conceptions, l'une biochimique, l'autre bactériologique ou mieux immunologique.

A) *Conception biochimique du terrain tuberculeux.*

Puisque le virus à lui seul ne suffit pas pour déterminer la tuberculose, la première idée qui était venue à l'esprit à une génération médicale nourrie des nouvelles découvertes de la chimie biologique était que la solution de l'énigme se trouvait peut-être dans l'état chimique des humeurs. C'est ainsi qu'on a successivement incriminé la déminéralisation de l'organisme (Robin), les troubles du métabolisme du calcium (Ferrier, Sergent), l'hypochlosterinémie (Chauffard, Gilbert et Herscher). Le mécanisme de ces troubles humoraux était attribué successivement à plusieurs glandes endocrines. On a pensé tout d'abord que la tuberculose se développait sur un terrain d'insuffisance thyroïdienne; d'autre part, on a signalé la fréquence de la tuberculose chez les basedowiens. Les travaux récents de Cordier, de Perrier et Yovanovitch montrent une élévation du métabolisme de base dans les formes sévères de la tuberculose pulmonaire; mais il semble, d'après Bezançon et Jacquelin, que cette élévation n'apparaît qu'à la période terminale. L'insuffisance surrénale serait un facteur de la décalcification par le rôle que l'adrénaline joue dans la fixation du calcium (M. P. Weil). L'intervention de la rate serait à la base du trouble du métabolisme des lipoides. Ce trouble consiste non seulement en une hypochlosterinémie, mais également en une affinité toute particulière du sérum des tuberculeux pour la lécithine.

mise en évidence par Calmette, Massol et Guérin en 1908. Cette affinité serait en proportion inverse de la sensibilité à l'infection tuberculeuse. Les travaux récents de J. Carles et F. Leuret aboutissent à la conclusion que la résistance à la tuberculose est conditionnée par l'équilibre du rapport suivant :

glycémie

—————, Le pancréas endocrine enfin vient
cholesterinémie

au premier plan de la défense de l'organisme contre la tuberculose avec les travaux de J. Auclair. Cet auteur, partant du principe découvert par Ch. Richet et Héricourt que les oiseaux sont réfractaires à la tuberculose humaine, conclut que cette immunité naturelle est due à une substance sécrétée par le pancréas. De très nombreuses expériences aboutissant à la vaccination préventive et curative du cobaye et du lapin fournissent des arguments très importants en faveur de cette théorie. Il est possible que ces travaux soient destinés à révolutionner la thérapeutique antituberculeuse, mais il ne pourrait s'agir là d'un rôle physiologiquement dévolu au pancréas humain. L'équilibre protéique du sérum des tuberculeux a été étudié par Achard, Bariéty et Codounis qui constatent que la tuberculose apporte un trouble profond au métabolisme des protéines sériques. Il y a constamment une augmentation des albumines totales du sérum avec le plus souvent une grosse augmentation des globulines déterminant

sérine

l'inversion du quotient albumineux ———. Dans

globuline

les formes graves ce rapport est d'autant plus modifié que le taux de la sérine s'abaisse en même temps. Ces modifications sont nettes et incontestables, mais « est-il possible d'expliquer ce phénomène à la faveur des notions d'immunité, d'anergie ou d'allergie ? Dans ce domaine on ne peut encore faire que des hypothèses ». C'est la conclusion des auteurs. Nous croyons que ce doit être actuellement la conclusion de toutes les études semblables, car, ne connaissant pas le substratum chimique de ces réactions, il nous est impossible d'interpréter les modifications physico-chimiques des humeurs. De nombreuses autres modifications des humeurs ont été notées sur lesquelles nous n'insisterons pas, augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges, diminution de la résistance globulaire à l'hypotonie, augmentation de la résistance à la saponine, etc.

Il ne semble pas qu'actuellement des notions précises puissent être déduites de toutes ces constatations. Nous ne sommes pas plus avancés à ce point de vue qu'Hippocrate qui décrivait déjà très exactement le faciès des phtisiques sans savoir si cette constitution morphologique était la conséquence ou la cause de la maladie. D'ailleurs, cette notion de type morphologique, de prédisposition et de résistance à la tuberculose a été reprise par Jacquelin

qui pense que l'aspect classique du pléthorique avec ossification précoce des cartilages costaux et déficience générale du tissu élastique est un facteur de résistance à l'infection bacillaire. Feuillé applique sa théorie générale des dystrophies préalables et d'hypophylaxie à l'étiologie de la tuberculose en y donnant le rôle prépondérant à l'hérédo-syphilis. Nous croyons qu'actuellement il est impossible de donner une interprétation scientifique à ces faits.

Aubertin (de Bordeaux) dans son ouvrage sur le développement de l'infection bacillaire chez l'homme donne une *théorie tissulaire* du terrain. Il divise les tissus en trois catégories : les tissus réfractaires, les tissus de prédilection et les tissus de dérivation. Dans le premier groupe se trouvent d'abord les tissus qui sont doués d'une moindre vitalité comme le cartilage, les tendons, les nerfs et les vaisseaux. Dans le deuxième groupe se trouvent rangés, au contraire, des tissus qui sont le siège de phénomènes d'oxydo-réduction extrêmement intenses comme le foie, le muscle, l'hypophyse, le pancréas et le corps thyroïde. Il est en effet intéressant à noter que ces tissus, même atteints de lésions tuberculeuses, ne renferment jamais de bacilles acido-résistants. Ch. Richet fils montre, en 1927, que le foie, la rate et le muscle détruisent *in vitro* le bacille de Koch. Les travaux déjà anciens de Métalnikov montrent que les tissus très actifs de la mite des ruches font perdre aux bacilles de Koch leur acido-résistance. Lumière, dans son travail récent sur la tuberculose, suppose

que les tissus embryonnaires doués d'une grande vitalité arrivent à dégrader le bacille normal. Les formes saprophytiques ainsi produites expliquent la longue latence de l'infection tuberculeuse chez l'homme.

Aubertin range parmi les tissus de prédilection le poumon, l'intestin, le rein et les organes génitaux. Le troisième groupe de dérivation comprend tout un système d'organes qui sont le siège de tuberculoses bénignes. Ce groupe comprend le système lymphatique et les séreuses. Doubrow et Policard, en étudiant la réaction du tissu conjonctif dans la tuberculose pulmonaire, concluent que l'importance des lésions dépend avant tout de l'état de l'élément mésenchymateux. Selon la réaction du tissu conjonctif on voit survenir la caséification, l'enkystement fibreux des tubercules ou l'homogénéisation de la substance fondamentale conjonctive qui sont le seul véritable processus de guérison. Cette conception est évidemment ingénieuse et introduit des vues jusqu'ici inconnues dans la pathogénie des lésions, mais elle ne fait que reculer le problème car nous ne savons pas de quoi dépend la réaction du tissu conjonctif.

B) *Conception immunologique du terrain tuberculeux.*

« Le terrain tuberculeux doit être compris bien moins comme un mystérieux état humoral, consti-

tutionnel, que comme un résultat des modifications apportées dans la réceptivité de l'organisme vierge par des infections tuberculeuses antérieures plus ou moins discrètes plus ou moins répétées. » Tel est le principe de cette conception imaginée par Bezançon et Philibert. Déjà V. Behring et Rœmer, chacun de leur côté, ont tenté de développer cette conception, mais il leur manquait un certain nombre de notions bien établies aujourd'hui en grande partie par Bezançon et ses collaborateurs, de Serbonnes de Brunel, Philibert, Hauduroy, etc. Le point de départ de toutes les recherches qui concernent le mécanisme intime de l'infection tuberculeuse est le phénomène de Koch. Voilà comment Koch lui-même décrit ce phénomène en 1891 : « Si on inocule à un cobaye une culture pure de bacille, la plaie se ferme ordinairement et semble guérir dès le premier jour. Ce n'est que vers le dixième ou quinzième jour qu'apparaît, au point d'inoculation, un nodule dur qui s'ouvre bientôt et produit un ulcère persistant jusqu'à la mort de l'animal. Or, les cobayes déjà infectés depuis quatre à six semaines et qu'on réinocule de nouveau se comportent très différemment. Chez eux il ne se forme pas de nodule au point de réinoculation, mais, dès le lendemain ou le surlendemain, ce point devient dur et prend une coloration rouge-violacée, puis noirâtre. Les jours suivants la peau se nécrose, elle ne tarde pas à s'éliminer et laisse à sa place un ulcère superficiel qui guérit rapidement de façon définitive sans que les ganglions

voisins soient tuméfiés. Ainsi les bacilles tuberculeux agissent, vivants, autrement sous la peau d'un cobaye déjà tuberculeux que sous celle d'un animal sain. Cet effet curieux n'est pas spécial aux bacilles vivants, il se constate également avec les bacilles tués, soit par chauffage à l'ébullition, soit par stérilisation chimique. » Les nombreux auteurs qui ont repris la question après Koch n'ont pas retrouvé le phénomène avec autant de netteté, Bezançon et de Serbonnes, en 1912, en montrent la raison. Le phénomène de Koch typique ne peut se produire que sur le cobaye et seulement après le 18^e jour pour les faibles doses, tout au moins. Le phénomène de Koch n'est pas spécial au revêtement cutané. Bezançon et de Serbonnes étudient le phénomène pulmonaire, la réinoculation se faisant par inhalation. Ils constatent, selon le moment de la réinoculation et la dose de bacilles, soit une mort rapide, soit la production d'une sorte de pneumonie chronique aboutissant à la sclérose. Philibert et Kouchnir, étudiant la réinoculation par voie trachéale, provoquent des lésions assez semblables à celles de la tuberculose pulmonaire humaine. Le phénomène péritonéal a été étudié par Bail et par Rist, Kindberg et Rolland. Si la dose de la réinoculation est élevée ils obtiennent la mort rapide, à petite dose, une ascite sans granulations. Au niveau de la plèvre, Paterson constate des phénomènes analogues. La réinoculation par voie intraveineuse ou même intracardiaque donne,

selon Debré et Bonnet, une réaction générale susceptible de guérison.

Philibert et Corday ont constaté que chez le lapin le phénomène de Koch est tout à fait différent de celui du cobaye. Au niveau de la peau il se produit toujours une suppuration et au niveau du poumon une caséification massive. Il ressort de toutes ces recherches que le phénomène de Koch n'est pas une réaction d'immunité, mais au contraire, une réaction de sensibilisation; une modalité de l'anaphylaxie locale connue sous le nom de phénomène d'Arthus. On sait que le phénomène de Koch est interprété actuellement comme une réaction allergique témoignant d'une sorte d'immunité relative et instable. La réaction à la tuberculine, appliquée par V. Pirquet au diagnostic de l'imprégnation tuberculeuse, n'en est qu'une modalité. Or, Bezançon et Philibert déclarent en 1924 que « la réaction à la tuberculine n'est pas, comme on l'a dit, le témoin d'un état allergique, mais tout simplement le témoin d'un état de tuberculose ».

Cependant toute la conception actuelle de l'évolution de la tuberculose humaine est basée sur la notion de l'allergie. La classification des diverses formes de tuberculose par Ranke groupe les manifestations morbides autour de l'état allergique. Il est vrai que l'Ecole française, plus prudente, s'est contentée d'une classification morphologique sans essayer d'interpréter des faits qui nous sont encore trop mal connus. Selon la plupart des auteurs fran-

çais (Bezançon, Léon Bernard, etc.) il n'y a pas de preuve clinique ni expérimentale de l'immunité anti-tuberculeuse.

Il nous semble que la notion du polymorphisme du virus pourrait suggérer une nouvelle interprétation du phénomène de Koch. L'immunité existe, peut-être, pour certaines formes du germe et n'existe pas pour les autres. Alors, au moment de la réinoculation, seules, les formes non immunisantes agiraient. Nous donnons cette supposition uniquement à un titre purement hypothétique que l'avenir se chargera peut-être de contrôler. Le phénomène de Koch semble être lié à la production de tuberculine dans l'organisme. Aussi, les auteurs sont loin d'être d'accord sur son existence dans l'infection par le virus filtrant. Il est probable qu'il n'apparaît qu'au moment où le virus a régénéré sa forme acido-résistante.

En somme, si la conception immunologique du terrain nous semble plus capable de pouvoir nous fournir un jour l'explication des nombreux points obscurs de l'infection tuberculeuse, elle nous laisse pour l'instant dans l'incertitude. Nous ne connaissons pas la signification exacte des termes sensibilité, immunité, allergie. Il y aurait cependant une solution intermédiaire, c'est de considérer la tuberculose comme une maladie que l'on ne contracte qu'une seule fois dans une existence (à moins qu'elle ne guérisse complètement, ce qui, dans l'état actuel de nos connaissances, ne saurait encore être affirmé d'une façon certaine. Cette maladie, puisqu'on ne la con-

tracte qu'une fois, est nécessairement immunisante, mais elle se distingue en même temps de la plupart des maladies infectieuses par ce fait que l'immunité n'existe que pour les nouveaux apports de germes, et non point pour les germes déjà existants dans l'organisme. Le sujet, tout en étant tuberculeux, reste réfractaire au virus tuberculeux pouvant venir de l'extérieur. Cette conception, que nous développerons dans le prochain chapitre, exclut la possibilité d'une réinfection exogène pour la tuberculose de l'adulte, elle modifie donc nécessairement l'idée que l'on se faisait de la transmission de la tuberculose.

CHAPITRE III

La transmission de l'infection tuberculeuse

L'étude préalable des deux facteurs de l'infection bacillaire, le virus et le terrain était indispensable pour l'interprétation des faits concernant la transmission. Cette étude préalable permet de conclure de la façon suivante :

1° La tuberculose est une maladie infectieuse : donc, elle ne peut se produire sans son virus spécifique. Mais ce virus n'est pas représenté par le bacille acido-résistant seul, il revêt des formes multiples encore assez mal connues quant à leurs effets pathogènes.

2° Au point de vue du terrain nous pouvons dès maintenant distinguer deux sortes de sujets : les individus vierges de toute infection bacillaire qui présentent pour ce virus une réceptivité absolue, et, d'autre part, les sujets infectés, tuberculeux au sens biologique, mais qui ne présenteront pas forcément

une tuberculose clinique. Ces deux catégories de sujets représentent les uns, le terrain tuberculisable, les autres, le terrain tuberculeux (Bezançon).

La question qui se pose à présent est de savoir comment le sujet tuberculisable devient tuberculeux au sens biologique du mot ? Ensuite, nous examinerons la transition entre l'état tuberculeux latent et la tuberculose clinique.

A) *Hérédité et contagion.*

Les deux modes de transmission ont été également admis jusqu'au triomphe de la doctrine de la contagion. Aussitôt que la réalité de la contagion a été reconnue, l'hérédité a été niée par une réaction tout à fait naturelle. Nous résumerons brièvement l'historique de la question. Hippocrate exprime la doctrine de l'hérédité en disant que tout phtisique provient d'un phtisique. Cependant, il semble que les Grecs croyaient à la contagion comme il ressort de certains passages d'Isocrate et d'Aristote. Plus tard on retrouve ce même éclecticisme. On attribuait une importance à peu près égale aux deux facteurs. La contagion semble avoir été la doctrine dominante au XVIII^e siècle dans les pays du Sud de l'Europe puisque la déclaration de la tuberculose y était obligatoire. Par contre, en France, dès les travaux importants de Bayle et de Laënnec, la phtisie est considérée comme une maladie provenant de la déchéance progressive de l'organisme. Laënnec, tout en niant la contagion,

conseille la prudence à l'entourage des phtisiques. Les deux théories semblent s'opposer pour la première fois au moment de la discussion des expériences de Villemin. La découverte du bacille fait triompher définitivement la contagion qui reste le dogme régnant jusqu'à ces derniers temps.

L'examen objectif des arguments montre en effet qu'ils sont d'une égale valeur. La contagion de la tuberculose ne compte plus ses preuves expérimentales et cliniques. La maladie est inoculable : l'enfant jeune, vivant au contact de tuberculeux, contracte la maladie d'une façon à peu près certaine. Faut-il d'autres arguments pour montrer la contagiosité de l'infection bacillaire ? Aussi, aucun auteur ne va-t-il jusqu'à nier absolument la contagion. D'autre part, Brindeau et Cartier retrouvent le bacille de Koch dans le sang du cordon 25 fois sur 34 chez des femmes tuberculeuses. Calmette, Valtis, Nègre et Hoquet et, à leur suite, un très grand nombre d'auteurs, retrouvent le virus filtrant chez le fœtus de mères tuberculeuses. Les preuves cliniques et expérimentales abondent là encore. Aussi les auteurs qui nient l'hérédité admettent-ils qu'elle est possible, mais exceptionnelle et pratiquement négligeable (Léon Bernard).

Nous pensons qu'il est nécessaire d'apporter ici quelques précisions. A. Lumière, partisan convaincu de l'hérédité, admet qu'il y a « une confusion dans la définition du mot hérédité qui a plusieurs acceptions et qui s'applique à plusieurs phénomènes de

transmission essentiellement distincts, les uns, rigoureusement immuables et perpétuels, les autres, éminemment variables et temporaires; les uns, concernant la structure cellulaire, les autres ne touchant que la composition, la stabilité et la septicité des matériaux interstitiels entrant dans la constitution de l'individu et parfois aussi, sans doute, quelques caractères secondaires et provisoires des cellules. Pour rendre plus clair le langage scientifique concernant cette matière, il conviendrait de désigner ces phénomènes de transmission indépendants de la cellule par un nom particulier. Le nom de parahérédité nous paraîtrait remplir les conditions requises, mais nous ne voyons pas la nécessité de donner un nom à cette transmission, et il ne nous semble pas qu'elle ait quelque chose de commun avec l'hérédité proprement dite. Imaginons-nous l'œuf fécondé retiré immédiatement de l'organisme maternel, est-ce que l'enfant pourrait avoir la tuberculose? C'est peu probable. L'hérédité est la transmission de certains caractères se produisant au moment de la fécondation. Or, ce que l'on appelle communément l'hérédité tuberculeuse, c'est l'infection du fœtus par la mère pendant la vie intra-utérine. *Il ne peut en aucune façon s'agir dans la tuberculose d'une transmission héréditaire du virus.*

Par contre, il n'y a pas d'opposition théorique à l'hérédité de terrain qui peut dépendre d'une propriété cellulaire transmissible au moment de la fécondation. En fait, nous ne savons pas si les anticorps que

Ribadeau-Dumas, Cuel et Prieur retrouvent dans les humeurs du fœtus sont transmis par hérédité ou par le sang de la mère. Il faut avouer que l'hérédité et ce que Lumière appelle la para-hérédité, sont difficiles à dissocier chez les mammifères où le fœtus vit en parasite de sa mère pendant longtemps. Mais la distinction n'en est pas moins importante au point de vue doctrinal.

Le terrain tuberculisable tel que nous l'avons défini ne dépend certainement pas de l'hérédité. Nous sommes tous égaux devant le virus tuberculeux quand nous le rencontrons pour la première fois. Le facteur héréditaire semble jouer dans le déterminisme de la tuberculose clinique. Lumière cite des cas où pendant plusieurs générations la bacillose s'est localisée au même organe. J. Troisier a observé trois générations de tuberculose pulmonaire hémoptoïque. Le degré de gravité de l'infection semble également se transmettre par hérédité. S'agit-il là d'un facteur spécifique à l'infection tuberculeuse ou bien d'une résistance héréditaire générale aux infections, nous ne pouvons le dire actuellement.

La tuberculose se contracte donc uniquement par la voie de la contagion. Vaudremer résume très bien sa conception sur ce sujet : « Habitants des villes, nous sommes exposés à trois sources d'infection tuberculeuse : la voie transplacentaire; la voie directe par contacts avec les porteurs de germes acidorésistants; la voie indirecte par les formes du genre tuberculigène développées en dehors de la vie para-

sitaire. « La tuberculose est contagieuse, mais seulement pour les sujets tuberculisables, c'est-à-dire présentant un terrain vierge mais propre à la réceptivité. Voilà le conflit entre les contagionnistes convaincus et les négateurs de toute contagion comme Lumière. Imaginons-nous que le virus de la syphilis soit un germe assez répandu pour que tout le monde contracte la maladie dans les premières années de la vie; il est évident qu'aucun adulte ne pourrait plus l'attrapper. La syphilis cesserait donc d'être considérée comme une maladie contagieuse. Il nous semble qu'à ce point de vue l'infection tuberculeuse est exactement superposable à l'infection par le tréponème, mais les formes saprophytiques du germe tuberculeux sont très répandues et, tout au moins dans les milieux urbains, tout enfant est tuberculisé après deux ans. En continuant l'analogie on peut dire que la tuberculose chronique de l'adulte est l'accident tertiaire d'une maladie contractée dans la première enfance. « La tuberculose chronique de l'adulte est le dénouement d'un drame dont le prologue commence au berceau (Ferran). Est-il nécessaire ou même logique l'invoquer là une surinfection venant du dehors; nous ne le croyons pas. Au contraire, les arguments abondent contre la contagiosité de la tuberculose pour l'adulte ou plus exactement pour le sujet atteint d'une tuberculose latente décelable seulement à la cutiréaction. Lumière a très bien montré combien était rare la tuberculose conjugale où pourtant les meilleures conditions de contagés se

trouvent réunies. Plusieurs auteurs avant Lumière ont déjà insisté sur cette remarque que les médecins et le personnel hospitalier soignant quotidiennement les tuberculeux ne sont pas plus frappés que les sujets isolés de tout contact avec ces malades. Nous pouvons affirmer que la tuberculose est une infection à évolution chronique qui évolue schématiquement en trois périodes :

1) Période de réceptivité. Pendant cette phase tout sujet peut contracter la tuberculose. Dans l'immense majorité des cas il s'agit d'une atteinte bénigne qui reste complètement latente. Cette période est très brève pour les habitants des villes, mais elle peut être très longue pour les sujets vivant à l'abri du virus tuberculeux.

2) Période de tuberculisation latente. Elle peut être extrêmement courte, comme elle peut durer pendant toute la vie. Nous examinerons dans les pages suivantes les facteurs qui déterminent sa durée.

3) Période lésionnelle. C'est la phase qu'on peut appeler la tuberculose proprement dite, car elle résume presque toutes les manifestations cliniques de l'infection tuberculeuse.

B) *Modalité de transmission
et formes anatomo-cliniques de la tuberculose.*

Ici encore on doit tenir compte des deux facteurs, du virus et du terrain. Nous avons mentionné l'in-

fluence de l'hérédité sur la localisation, sur la nature et sur la gravité de la tuberculose clinique. Quant aux facteurs acquis du terrain, nous n'y insistons pas. On incrimine toutes les conditions qui mettent l'organisme en état de moindre résistance. Chacun des auteurs met au premier plan le facteur débilitant qui lui a semblé le plus important. Lumière insiste, avec documents démographiques à l'appui, sur le rôle de l'alcoolisme. En réalité, nous ignorons tout du mécanisme qui permet à un moment donné à une infection complètement latente de s'affirmer et de prendre un développement considérable.

L'importance du virus semble de plus en plus grande. Frappés du polymorphisme du microbe de la tuberculose, de nombreux auteurs tendent à attribuer un effet pathogène différent à chacune des formes. En 1905 déjà Ferran distingue des formes atoxiques saprophytes, des formes phtisiogènes, mais non tuberculigènes, des formes phtisio et tuberculigènes et des formes purement tuberculigènes. L'expérimentation sur le cobaye a permis de décrire trois formes anatomocliniques :

- a) le type classique décrit par Villemin ;
- b) la forme ganglionnaire due probablement à l'ultravirus décrite par Fontès et par Vaudremer ;
- c) la forme septicémique suraiguë, type Jousset.

Ces dernières formes seraient également dues pour Calmette à l'ultravirus. Ce dernier auteur décrit des granulémies prébacillaires qui comprennent les épanchements des séreuses et en général

toutes les lésions non folliculaires; et des bacilloses proprement dites avec lésions typiques et bacilles décelables.

Ces recherches ne sont pas encore assez avancées pour qu'on puisse indiquer l'agent causal des différents syndromes rencontrés en pathologie humaine. Ce qui nous intéresserait surtout c'est de savoir si la forme de l'agent inoculé au premier contact influe sur l'évolution ultérieure de la maladie. Il semble *a priori* plus avantageux de rencontrer d'abord les formes saprophytiques que le bacille de Koch, malgré que certains virus filtrants se révèlent aussi toxiques que le bacille typique. Il ne faut pas oublier que la notion classique de la dose de microbes inoculés joue également un rôle important. D'une façon générale, ces notions récentes ne portent nullement atteinte à l'œuvre admirable de la lutte contre la tuberculose. Si tout enfant est voué à contracter la tuberculose, il vaut mieux que cette atteinte soit bénigne, due à une forme microbienne peu virulente et en petite quantité. Or, il est à peu près certain que ces conditions se trouvent réalisées loin des foyers d'infection. L'effort de la lutte prophylactique est d'éloigner les enfants des sources de contaminations familiales, massives, répétées et virulentes.

D'autre part, le passage de la tuberculose latente à l'état de tuberculose clinique est en grande partie dû aux conditions d'hygiène défectueuses. Le moyen le plus sûr de maintenir l'infection latente est d'amé-

liorer les conditions de la vie en en éliminant le plus possible les facteurs débilitants.

Aussi croyons-nous que l'interprétation à laquelle nous nous rallions dans le présent exposé ne peut rencontrer d'objection valable. Elle sanctionne des mesures qui n'ont eu souvent jusqu'ici qu'une base empirique et, d'autre part, elle ouvre des horizons nouveaux aux possibilités thérapeutiques.

CONCLUSIONS

1° La tuberculose humaine est une maladie infectieuse se propageant par contagion. La contagiosité est essentiellement sous la dépendance du terrain. Elle est absolue chez les sujets tuberculisables, c'est-à-dire indemnes de toute atteinte tuberculeuse antérieure. Elle est minime chez les sujets porteurs du virus tuberculeux, si petite que soit la quantité de germes qu'ils hébergent.

2° La phase de réceptivité s'étend depuis le moment de la conception jusqu'au premier contact avec le virus tuberculeux. On ne saurait parler, — au sens biologique de ce mot, — d'une hérédité tuberculeuse. Il s'agit simplement d'une transmission transplacentaire du virus de la mère au fœtus, transmission qui ne se distingue en son essence aucunement de la transmission post-natale.

3° Le sujet ayant pris contact avec le virus tuberculeux présente une réaction à la tuberculine. Cette réaction est le témoin que le sujet héberge le virus tuberculeux et, qu'en fait, il peut être considéré

comme un tuberculeux. Le passage de cette infection latente à l'état d'infection clinique dépend de deux facteurs : la forme plus ou moins virulente du germe dont est porteur le sujet et la résistance que l'organisme offre à la prolifération de celui-ci.

4° Le virus tuberculeux est considéré actuellement comme un microbe essentiellement polymorphe. Le bacille de Koch n'en représente que la forme la plus adaptée à la vie parasitaire. D'autres formes peuvent exister dans la nature et même dans l'organisme à l'état de saprophytes.

5° En somme, il semble bien que l'infection tuberculeuse se contracte surtout dans les milieux urbains pendant les premières années de la vie; elle peut demeurer latente pendant un certain temps, puis, à la suite d'une épine irritative des plus légères, elle arrive à déterminer une localisation tuberculeuse clinique probablement par passage de la forme saprophytique du virus à l'état de parasite obligatoire hautement individualisé et adapté au milieu humain.

Vu : *Le Doyen,*
BALTHAZARD.

Vu : *Le Président de Thèse,*
F. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, BARIÉTY et BOLTANSKY. — L'équilibre protéique du sérum dans la tuberculose pulmonaire. *Presse Méd.*, 20 nov. 1929.
- F. ARLOING et DUFOURT. — *Soc. Biol.*, 1925, t. 43, p. 365.
— *Académie de Médecine*, 25 mars 1926.
- F. ARLOING, DUFOURT et MALART. — *Paris Médical*, janvier 1926, p. 75.
- ARMAND-DELILLE. — *Société des Etudes scientif. de la Tuberculose*, déc. 1913.
- AUBERTIN. — *Le développement de l'infection bacillaire chez l'homme*. Paris, 1924.
- AUCLAIR. — *Académie des Sciences*, 7 juillet 1924.
— *Presse Méd.*, 19 mars 1927.
— *Id.*, 8 février 1930.
— *Académie de Médecine*, 4 février 1930.
— *Vaccination préventive et curative du cobaye et du lapin contre la tuberculose humaine*. Paris, 1930.
- BAIL. — Ueber Empfindlichkeit bei tuberkulösen Thieren. *Wiener Kl. Woch.* 1904, t. 17, p. 846.
- BAYLE. — *Recherches sur la phtisie pulmonaire*. Paris, 1810.
- L. BERNARD. — *La Tuberculose pulmonaire*. Paris, 1921.
— Tuberculose et hérédité. *Presse Méd.*, 24 mars 1928.

- L. BERNARD et NÉLIS. — Le problème de l'hérédité tuberculeuse. *Presse Méd.*, 8 juin 1927.
- BEZANÇON. — *Les bases actuelles du problème de la tuberculose*. Paris, 1922.
- BEZANÇON et HAUDUROY. — *Revue de la Tuberculose*, 1924, n° 2.
- BEZANÇON et PHILIBERT. — *Rapport au Congrès intern. de la Tuberculose de 1905*.
- *Soc. des Etudes scient. de la tub.*, mars 1914.
- *Id.*, mai 1912.
- *Union internationale contre la tuberculose*. Lausanne, 5-7 août 1924.
- *Paris Médical*, 7 février 1924.
- *Id.*, 2 janvier 1926.
- *Presse Médicale*, 9 janvier 1926.
- BEZANÇON, PHILIBERT et HAUDUROY. — *Soc., Biol.*, t. 90, p. 475.
- BEZANÇON et DE SERBONNES. — *Progrès Méd.*, 15 juin 1912.
- *Annales de Médecine*, 1914, t. I, p. 129.
- BRINDEAU et CARTIER. — *Acad. Méd.*, 18 juin 1929.
- BRUNON. — *Causes, prophylaxie et traitement de la tuberculose pulmonaire*. Paris, 1924.
- BURNET. — *Ann. Institut Pasteur*, nov. 1912 et mai 1915.
- CALMETTE. — *L'infection bacillaire et la tuberculose*. Paris, 1927.
- CALMETTE, MASSEL et GUÉRIN. — *Acad. des Sciences*, 1908, t. 146, p. 1075.
- CALMETTE, VALTIS et LACOMME. — *Acad. Méd.*, 23 mars et 27 avril 1926.
- *Presse Méd.*, 10 novembre 1926.
- Le virus tuberculeux. *Acad. Méd.*, 1930, n° 11.
- CARLES et LEURET. — *Acad. Méd.*, 18 février 1930.
- CAUSSIMON. — La question de l'hérédité dans la tuberculose pulmonaire. *Clinique et Laboratoire*. 1930, 1930, p. 199.

- CERBELAUD. — Morphologie du bacille tuberculeux. *Th. de pharmacie de Paris*, 1920.
- CORNILLE. — Historique de la contagion de la tuberculose. *Th. de Paris*, 1882.
- DOUBROW et POLICARD. — *Journal de Médecine de Lyon*, 5 mai 1930.
- DUBLINEAU. — Lyse du bacille de Koch in vivo. *Th. de Paris*, 1928.
- FERHAN. — Travaux récents sur le bacille de Koch. *Th. de Paris*, 1928.
- Saprophytisme des bacilles tuberculigènes. *Rapport Congrès international de la Tuberculose*, 1905.
- Les mutations du bacille de Koch. *Monde Médical*, 1^{er} février 1929.
- FEUILLIÉ. — Les signes d'amoindrissement préalable du terrain dans la tuberculose évoluant. *L'Hôpital*, janvier 1930.
- GORIS. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1920, t. 34, p. 497.
- JACQUELIN. — *Presse Médicale*, 24 septembre 1930.
- R. KOCH. — *Deutsche Med. Woch.*, 15 janvier 1891.
- KOUCHNIR. — Réinfection tuberculeuse expérimentale chez le cobaye. *Th. de Paris*, 1926.
- LAEDERICH. — Nouvelles données sur le diagnostic de la tuberculose par l'inoculation au cobaye. *Revue critique de Path. et de Thér.*, 1930, p. 645.
- LAËNNEG. — *Traité d'auscultation médiate des maladies du poumon et du cœur*. Paris, 1819.
- LETULLE et HALBRON. — *Tuberculose pulmonaire, in Traité de Roger, Vidal et Teissier*, fasc. 12.
- LEVENT. — *Gazette des Hôpitaux*, 23 mars 1929.
- LUMIÈRE. — *Tuberculose. Contagion, hérédité*. Lyon, 1930.
- MÉTALNIKOV. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1921, t. 35, p. 363.
- PATESON. — *Amer. Review of Tub.*, août 1917.
- PERRIN et YOVANOVITCH. — *Revue de la Tub.*, janv. 1924.
- PHILIBERT et CORDAY. — *Ann. de Méd.* 1925, t. 17, p. 5.

- PHILIBERT et KOUCHNIR. — *Soc. Biol.*, 13 février 1926.
- DE POTTER. — *Soc. Biol.*, 4 déc. 1926.
- REENSTIERNA. — *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 4 déc. 1926.
- RIBADEAU-DUMAS, CUEL et PRIEUR. — *Revue de la Tub.*, 1921, 2, 378.
- Ch. RICHET et HÉRICOURT. — *Etudes sur la Tuberculose*. 1892, t. III, p. 365.
- Ch. RICHET fils. — *Soc. Biol.*, 2 avril 1927.
- RIST. — *La Tuberculose*. Paris, 1928.
- RIST, LÉON-KINDBERG et ROLLAND. — *Ann. de Médecine*, 1914, p. 375.
- ROGER. — *Tuberculose in Maladies inf. du Traité de Médecine Roger, Vidal, Teissier*.
- STRAUS. — *La tuberculose et son bacille*. Paris, 1895.
- TRENTI. — L'allergia tubercolare. *Il Policlinico (pract.)*, 25 novembre 1929.
- TROISIER. — *Revue de la Tuberculose*, août 1928.
- VALTIS. — *Soc. Biol.*, 12 janvier, 19 janvier, 3 mai 1924, 30 janvier, 13 février 1926.
- *Ann. Inst. Pasteur*, juin 1924.
- *Revue de la Tuberculose*, 1924, V, 2.
- VAUDREMER. — *Soc. Biol.*, 30 avril 1921.
- *Soc. Biol.*, 16 janvier 1926.
- *Revue de Médecine*, 1926, n° 4.
- *Concours Méd.*, 28 février 1928.
- *Bulletin Méd.*, 15 octobre 1927.
- *Le bacille tuberculeux*. Paris, 1930.
- VILLEMIN. — Cause et nature de la tuberculose. *Acad. de Médecine*, 5 décembre 1865.
-

